



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 41 540 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 07 D 211/14
C 07 D 409/10
A 61 K 31/445
// C07D 521/00

⑳ Aktenzeichen: 199 41 540.4
㉔ Anmeldetag: 1. 9. 1999.
㉕ Offenlegungstag: 8. 3. 2001

DE 199 41 540 A 1

㉚ Anmelder:
Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

㉚ Erfinder:
Kirsch, Reinhard, Dr., 38100 Braunschweig, DE;
Schaefer, Hans-Ludwig, Dr., 65239 Hochheim, DE;
Falk, Eugen, Dr., 60529 Frankfurt, DE; Hemmerle,
Horst, Dr., 65812 Bad Soden, DE

㉞ Entgegenhaltungen:
DE 21 45 686 B2
DE 23 63 786 A

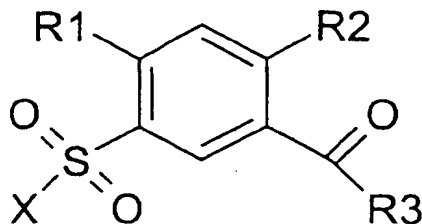
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉞ Verwendung von Sulfonylcarboxamiden zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie

㉞ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonylcarboxamiden sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zur Herstellung von Medikamenten zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie oder von Arteriosklerose beschrieben.

DE 199 41 540 A 1

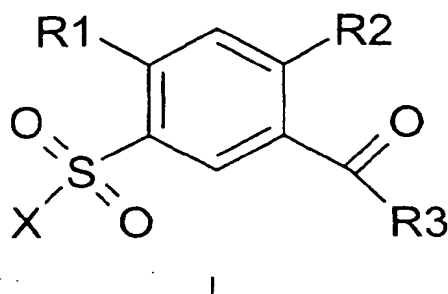
Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung Sulfonylcarboxamiden sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie sowie arteriosklerotischer Erkrankungen.

In Chemical Abstracts 96, 142393 m (1982) wurden bereits Sulfonylcarboxamide beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuranyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder 5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie.

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-

Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann, sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R1, R2 unabhängig voneinander NR₆R₇, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-((C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;

X, R3 unabhängig voneinander NR₈R₉, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann;

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie.

Die Erfindung bezieht sich auf Verwendung der Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten X, R1, R2 und R3 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Weinsäuresalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z. B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z. B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist die Verwendung von Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Solche Prodrugs können in vivo zu einer Verbindung der Formel I metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel I gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z. B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z. B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z. B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z. B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z. B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des Salzes der Verbindung der Formel (I). Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfs-

stoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z. B. sublinguale) und parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die folgenden Zubereitungen dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel

	pro Kapsel
Wirkstoff	100 mg
aus Kokosfett fraktioniertes Triclycerid-	400 mg
Gemisch	
Kapselinhalt	500 mg

Beispiel B

DE 199 41 540 A 1

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml

	pro 100 ml Emulsion	
Wirkstoff	1,2 g	
Neutralöl	q. s.	5
Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g	
Polyoxyethylen-stearat	q. s.	
Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g	
Geschmacksstoff	q. s.	
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml	10

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium 15

	pro Suppositorium	
Wirkstoff	40 mg	
Suppositoriengrundmasse	ad 2 g	20

Beispiel D

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette 25

	pro Tablette	
Lactose	600 mg	
Maisstärke	300 mg	
lösliche Stärke	20 mg	
Magnesiumstearat	40 mg	30
	<u>1000 mg</u>	

Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees 35

	pro Dragee	
Wirkstoff	50 mg	
Maisstärke	100 mg	40
Lactose	60 mg	
sec. Calciumphosphat	30 mg	
lösliche Stärke	5 mg	
Magnesiumstearat	10 mg	
kolloide Kieselsäure	5 mg	45
	<u>260 mg</u>	

Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatine kapseln eignen sich die folgenden Rezepturen: 50

a) Wirkstoff	100 mg	
Maisstärke	300 mg	
	<u>400 mg</u>	55
b) Wirkstoff	140 mg	
Milchzucker	180 mg	
Maisstärke	180 mg	
	<u>500 mg</u>	60

Beispiel 6

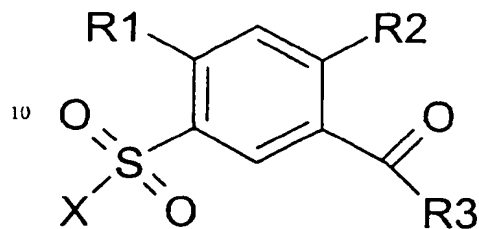
Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20 Tropfen): 65

Wirkstoff	10 g
Benzoesäuremethylester	0,07 g

Benzoesäureethylester
Ethanol 96%ig
entmineralisiertes Wasser

0,03 g
5 ml
ad 100 ml

5 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel I.



worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C1-C6)-Alkyl-Phenyl, (C1-C6)-Alkyl, (CO)-(C1-C6)-Alkyl;

20 R6, R7 unabhängig voneinander H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-NH-(C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-N-[(C1-C6)-Alkyl]2,

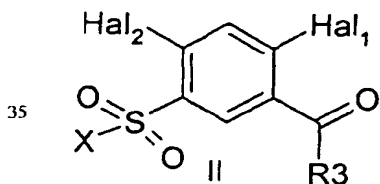
(CH2)n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidiny, Pyrrolidiny, 2-, 4- oder 5-Pyrimidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF3, NO2, CN, OCF3, O-(C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl, COOH, NH2, (CH2)n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;

25 X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C1-C6)-Alkyl, (CH2)n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann;

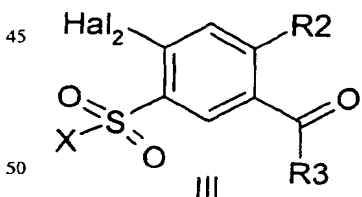
R8, R9 unabhängig voneinander H, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C6)-Cycloalkyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkyl-CO-(C1-C6)-Alkyl, SO2-Benzyl, SO2-Benzyl-OCH3, (CH2)n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

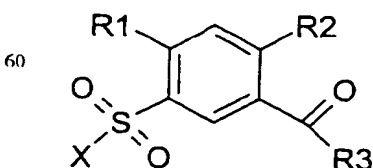
30 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß folgendem Reaktionsschema darstellt:



R2-H

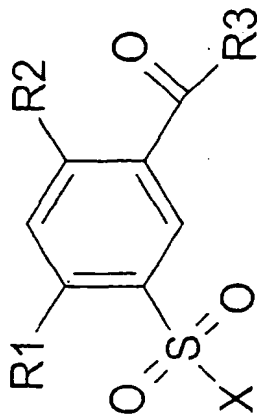


R1-H



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die angegebenen Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert und generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Tabelle 1: Beispiele



Formel I

Bsp.	R1	R2	R3	X	Summenformel	Mol- masse	MS (M+H ⁺)
1	NH-ethyl-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O3 S	590,8	591,3
2	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,4
3	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H39 N5 O3 S	597,8	598,4
4	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H46 N6 O3 S	666,9	667,4
5	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H36 N6 O3 S	584,7	585,3
6	NH-ethyl-morpholin-4-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H42 N6 O4 S	606,8	607,4
7	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C36 H42 N6 O3 S	638,8	639,3
8	NH-4-t-butyl-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H45 N5 O3 S	639,9	640,3
9	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
10	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H43 N5 O3 S	637,8	638,3
11	Piperazin-1-yl-4-acetyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H40 N6 O4 S	604,8	605,4

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

12	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C32 H44 N6 O3 S	592,8	593,4
13	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C28 H34 N4 O3 S	506,7	507,2
14	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	CH ₃	C32 H41 N5 O3 S	575,8	576,3
15	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C31 H40 N4 O3 S	548,7	549,3
16	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C35 H47 N5 O3 S	617,9	618,4
17	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
18	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
19	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-ethyl-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
20	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
21	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,3
22	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C39 H47 N5 O3 S	665,9	666,3
23	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H38 N6 O3 S	598,8	599,3
24	NH-ethyl-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
25	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C38 H45 N5 O3 S	651,9	652,3
26	Piperazin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C37 H44 N6 O3 S	652,9	653,4
27	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
28	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H39 N5 O3 S	525,7	526,3
29	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C28 H40 N4 O3 S	512,7	513,3

30	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
31	NH-CH ₂ -pyrid-2-yl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C29 H37 N5 O3 S	535,7	536,3
32	Piperazin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	CH ₂ -phenyl	C34 H47 N5 O3 S	605,8	606,3
33	Piperazin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C27 H39 N5 O4 S	529,7	530,3
34	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
35	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,3
36	NH-Piperidin-4-yl	Piperazin-4-yl-2-on	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C30 H36 N6 O4 S	576,7	577,4
37	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C33 H47 N5 O3 S	593,8	594,3
38	NH-ethyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C30 H43 N5 O3 S	553,8	554,3
39	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	Piperidin-1-yl	C34 H49 N5 O3 S	607,9	608,4
40	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H39 N5 O3 S3	649,9	650,2
41	NH-butyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
42	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H48 N4 O3 S	604,9	605,3
43	NH-propyl-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C35 H41 N5 O3 S	611,8	612,3
44	NH-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C33 H37 N5 O3 S	583,8	584,2
45	NH-(p-CF ₃ O-benzyl)	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	N(CH ₃)-phenyl	N(CH ₃)-phenyl	C34 H36 F3 N5 O4 S	667,7	668,2
46	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H38 N4 O4 S	526,7	527,3
47	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H38 N4 O3 S	522,7	523,3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

48	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-CH ₂ -thien-2-yl	NH-CH ₂ -thien-2-yl	C33 H37 N5 O3 S3	647,9	648,1
49	Piperidin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C35 H43 N5 O3 S3	678,0	678,3
50	NH-phenethyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C32 H39 N5 O3 S3	637,9	638,2
51	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C36 H46 N6 O3 S3	707,0	707,2
52	Piperzin-1-yl-4-phenyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	NH-C ₂ H ₄ -thien-2-yl	C34 H42 N6 O3 S3	678,9	679,2
53	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C31 H46 N4 O3 S	554,8	555,4
54	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
55	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-pentyl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
56	Piperidin-1-yl-4-benzyl	Piperazin-1-yl-4-CH ₃	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H42 N4 O3 S	538,8	539,3
57	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H44 N4 O4 S	556,8	557,4
58	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H42 N4 O4 S	542,7	543,4
59	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H40 N4 O4 S	540,7	541,4
60	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C30 H45 N5 O4 S	571,8	572,4
61	Piperidin-1-yl-4-phenyl	-N(acyl)-ethyl-N-pyrrolidinyl	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C31 H44 N4 O5 S	584,8	585,3
62	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H44 N4 O4 S	544,8	545,3
63	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H42 N4 O4 S	530,7	531,4
64	1,2,5,6-Tetrahydropyridin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C28 H40 N4 O4 S	528,7	529,3
65	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	NH-propyl-OCH ₃	CH ₃	C29 H45 N5 O4 S	559,8	560,4

66	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C29 H42 N4 O3 S	526,7	527,4
67	Piperidin-1-yl-4-benzyl	N(methyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	Piperidin-1-yl	CH ₃	C30 H44 N4 O3 S	540,8	541,4
68	Piperidin-1-yl-4-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H44 N4 O3 S	552,8	553,4
69	NH-piperidin-4-yl-1-benzyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	Piperidin-1-yl	CH ₃	C31 H45 N5 O3 S	567,8	568,4
70	Piperidin-1-yl-4-phenyl	NH-ethyl-N-pyrrolidinyl	N(ethyl) ₂	benzyl	C35 H46 N4 O3 S	602,8	603,4
71	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl-3-OCH ₃	C36 H50 N4 O4 S	634,9	635,4
72	Piperidin-1-yl-4-phenyl	N(ethyl)-ethyl-N(CH ₃) ₂	N(ethyl) ₂	benzyl	C36 H50 N4 O3 S	618,9	619,4

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie als Hypolipidämika geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Lipidsenkern eingesetzt werden. Solche weiteren Lipidsenker werden z. B. in der Roten Liste, Kapitel 58 genannt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Hyperlipidämie.

Arteriosklerose ist eine komplexe Erkrankung des Stoffwechsel- und Kreislaufsystems. Erhöhtes Plasma-LDL-Cholesterin ist einer der Hauptrisikoparameter dieser Erkrankung. Beim Menschen wird LDL-Cholesterin zum überwiegenden Teil über den LDL-Rezeptor in der Leber aus dem Blutkreislauf entfernt. Eine Senkung des LDL-Plasmacholesterins senkt das Arteriosklerosirisiko und damit auch die Gesamtmortalität. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich somit auch zur Prophylaxe und zur Behandlung arteriosklerotischer Erkrankungen.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

1) In-vitro-Bestimmung des LDL-Rezeptorinduktion mittels des Luziferase-Assays

Die LDL-Rezeptorinduktion wird mittels des Luziferase Tests folgendermaßen bestimmt: Dazu wird ein regulatorisches DNA Fragment (4kb) des humanen LDL-Rezeptors Gens, daß die komplette Promotorregion enthält, an das Luziferase-Reporter-Gen aus der Feuerfliege gekoppelt und stabil in eine Hep-G2 Zelllinie transfiziert. Zellen aus dieser Linie wurden auf Kollagen beschichteten 96 Well Platten in MEM (Minimum Essential Medium) ausgesät. Nach 24 Stunden in Kultur wurden die Testsubstanzen, gelöst in DMSO, in Endkonzentrationen von 10 nM bis 10 µM zugegeben (DMSO Endkonzentration = 2%). Die Substanzen wurden über Nacht für 12-18 Stunden inkubiert (jeweils 4 Wells/Konz.), danach wurde D-Luziferin als Substrat für die Luziferase zugegeben und die Lumineszenz gemessen. Die gemessene Lumineszenz in prozentualer Relation zu Kontrolle gesetzt (Kontrolle = 100%), die nur mit DMSO inkubiert wurde, ergibt das Maß für die relative LDL-Rezeptorinduktion (Tabelle 2).

Weitere Details der Methode sind beschrieben in: Current Protocols in Molecular Biology, F. M. Ausubel, R. Brent, R. E. Kingston, D. D. Moore, J. G. Seidman, J. A. Smith and Kevin Struhl editors, J. Wiley and Sons Inc., USA.

Tabelle 2

LDL-Rezeptor Induktion ausgewählter Beispiel in % gegenüber der Kontrolle

Beispiel	LDL-Rezeptor Induktion (% gegen Kontrolle); jeweilige Konzentration der Testverbindung in μM in ()
2	225 % (1,5 μM)
3	276 % (1,5 μM)
4	190 % (0,15 μM)
9	170 % (0,15 μM)
14	176 % (1,5 μM)
22	224 % (0,15 μM)
25	346 % (1,5 μM); 152 % (0,05 μM)
30	255 % (1,5 μM); 199 % (0,15 μM)
34	291 % (4 μM); 210 % (0,15 μM)
37	227 % (1,5 μM); 204 % (0,15 μM)
39	185 % (0,15 μM)
42	149 % (0,05 μM)
53	221 % (0,15 μM); 197 % (0,05 μM)
54	223 % (0,15 μM)
57	222 % (0,15 μM)
62	205 % (0,05 μM)
67	203 % (0,15 μM)

2) In vivo-Bestimmung der LDL-Cholesterinsenkung am Hamster

Cholesterinsenkenden Wirkung von LDL-Rezeptorinduktoren bei hyperlipämischen Hamstern

In diesem Tierversuch wurde die Wirkung der LDL-Rezeptorinduktoren nach Bolusapplikation am fettgefütterten Hamster untersucht.

Als Versuchstiere wurden männliche syrische Hamster (Charles River) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 100–120 g zu Adaptionsbeginn verwendet. Die Tiere wurden anhand des Körpergewichtes in Gruppen (n = 6) eingeteilt. Durch Fütterung einer mit 15% Butter und 3% Cholesterin angereicherten Diät wurde eine starke Hyperlipidämie induziert. Nach 2 wöchiger Vorfütterung begann die Behandlung. Die Testsubstanzen wurden oral mit einer Schlund-Magensode über einen Zeitraum von 10 Tagen 1 mal täglich appliziert. Nach 10 Tagen wurde der Plasma Lipidspiegel analysiert.

Tabelle 3 zeigt die relativen Veränderungen des Lipidspiegels im Vergleich zu Placebo behandelten Kontrolltieren in %.

Tabelle 3

Relative prozentuale Veränderung des Plasma-Lipidspiegels bei hyperlipidämischen Hamstern nach zehntägiger oraler Behandlung [%].				
Gruppe	Behandlung (Bsp.-Nr./Dosis)	Total-Cholesterin	LDL-Cholesterin	Triglyceride
1	Kontrolle I	-	-	-
2	37 20 mg/kg p.o.	- 21	- 31	- 46
3	53 10 mg/kg p.o.	- 7	- 52	+ 21
4	53 20 mg/kg p.o.	- 16	- 57	- 11
5	53 40 mg/kg p.o.	- 17	- 58	- 23

Aus der deutlichen Senkung von Total-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden ist die gute lipidsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen abzulesen.

Zur näheren Erläuterung der Herstellung ist nachfolgend ein Beispiel (Nr. 42) genau beschrieben.

Ausführungsbeispiel

2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid
(Tabelle 1, Beispiel 42)

1. Herstellung von 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure

20 g (0,115 mol) 4-Chlor-2-fluorbenzoesäure werden bei 20°C unter Rühren portionsweise in 100 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren 5 Stunden auf 120°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die erkaltete Reaktionsmischung tropfenweise unter kräftigem Rühren in 5 l Eis/Wasser-Gemisch eingetragen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuumtrockenschrank 1 Stunde bei 50°C getrocknet.

Man erhält 61,5 g 3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 135°C.

2. Herstellung von 5-Carboxy-2-chlor-4-fluor-benzosulfinsäure-bis-Natriumsalz

71 g (0,563 mol; 2,5 Äquivalente) Natriumsulfit werden in 200 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 61,5 g der Verbindung aus Vorschrift 1. (3-Chlorsulfonyl-4-chlor-6-fluor-benzoesäure) versetzt. Es wird mittels Zugabe von konz. wässriger Natronlauge der pH-Wert der Lösung auf pH 9 eingestellt und 6 Stunden bei 20°C gerührt. Anschließend wird mittels konz. wässriger Salzsäure auf pH 1 angesäuert, wobei die anfallende Sulfinsäure ausfällt. Nach Abfiltration der Sulfinsäure wird das Reaktionsprodukt in 600 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von konz. wässriger NaOH auf pH 10 eingestellt. Nach Filtration über Aktivkohle und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand durch Zusatz von 100 ml Aceton zur Kristallisation gebracht.

Man erhält 59,2 g farblose Kristalle (93% d. Th), welche direkt weiter umgesetzt werden.

3. Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester

28,3 g (0,1 mol) der unter 2. hergestellten Verbindung werden in 250 ml N-Methyl-2-pyrrolidon suspendiert und nacheinander mit 41 g (0,24 mol Benzylbromid) und 4,6 g (0,3 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlung auf Zimmertemperatur auf 1,5 Liter Eiswasser gegeben, wobei das Reaktionsprodukt nach 20 Minuten Zeit in Form eines farblosen Feststoffes ausfällt, welcher abfiltriert wird.

Man erhält 38,9 g (93% der Theorie) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonylbenzoesäure-benzylester; die Verbindung wird direkt, ohne weitere Reinigungsschritte nach 4. umgesetzt.

4. Herstellung von 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethanesulfonyl-benzoesäure

1,26 g (1,2 Äquivalente) NaOH-Plättchen werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 11 g (26,3 mmol) 4-Chlor-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzoesäurebenzylester, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren 3 Stunden bei 20°C belassen.

Anschließend wird zur Aufarbeitung auf 1 l Eis/Wasser-Mischung gegossen und mittels Zusatz von konz. wässriger Salzsäure auf pH 1,2 eingestellt. Das Reaktionsprodukt fällt nach einiger Zeit in Form farbloser Kristalle aus. Man erhält 8,4 g (97,7% d. Th) vom Schmelzpunkt 180 bis 184°C.

5. Herstellung von 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzamid

6,6 g (20 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel 4. werden in 50 ml Thionylchlorid suspendiert und unter Rühren 1. Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingengt, der ölige Rückstand in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst und bei -10°C tropfenweise mit 3,1 g (2,1 Äquivalente) Diethylamin versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mehrmals sukzessive mit gesättigter, wässriger Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, mittels Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (40-63 µm Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) mit n-Heptan/Ethylacetat 1 : 1 als mobiler Phase gereinigt ($R_F = 0,52$).

Man erhält nach Entfernen der mobilen Phase am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck 7,7 g 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethanesulfonylbenzamid (Ausbeute quantitativ).

6. Herstellung von 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-benzamid

5,7 g (15 mmol) 4-Chlor-N,N-diethyl-2-fluor-5-phenylmethansulfonyl-benzamid werden in 50 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 2,6 g (22,5 mmol; 1,5 Äquivalente) N,N-Dimethyl-ethylendiamin 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird unter das Lösungsmittel reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mit 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter wässriger Bicarbonatlösung, gefolgt von mehrmaliger Extraktion mit jeweils 30 ml Wasser, gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhält 7,3 g hellgelbes Öl, welches direkt zum Endprodukt der Reaktionsfolge umgesetzt wird (s. Vorschrift 7).

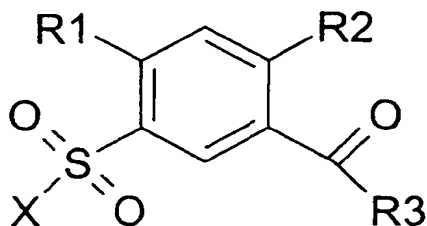
7. Herstellung von 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid - (Beisp. 42)

3,5 g (7,3 mmol) 4-Chloro-2-[(2-dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-benzamid aus Versuchsbeschreibung 6. werden mit 5,9 g 4-Phenylpiperidin (5 Äquivalente), hergestellt mittels Hydrierung von käuflichem 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin, vermischt und 5 Stunden bei 150°C gerührt. Anschließend wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung des Rohproduktes wird unter Verwendung von Ethylacetat/Methanol, Mischungsverhältnis 2 : 1, an Kieselgel (40-63 µm Korngröße, Fa. Merck Darmstadt) als stationärer Phase chromatographiert.

Man erhält 4,5 g 2-[(2-Dimethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-N,N-diethyl-5-phenylmethansulfonyl-4-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-benzamid, hellgelbes Öl

MS: C₃₅ H₄₈ N₄ O₃ S (604,9); Massenspektrum 605,3 (M + H⁺)

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I.



worin bedeuten

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuran-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie.

2. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann,

sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin be-

deuten

R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Al-

kyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl; R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-

Alkyl]₂, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein

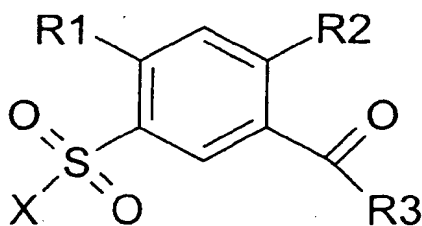
kann; X, R3 unabhängig voneinander NR8R9, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann;

R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thie-

nyl sein kann; sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und einen oder mehrere Lipidsenker.

5. Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

X, R1, R2, R3 unabhängig voneinander NR6R7, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

(C₁-C₈)-Alkyl, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Piperazin-2-on, Morpholin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6 und R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl-O-Phenyl, CHO, CO-Phenyl,

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 1- oder 2-Tetrahydrofuran, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyridazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-(1,3,5-Triazinyl), 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl, Tetrazol-5-yl, Indol-3-yl, Indol-5-yl oder N-Methyl-imidazol-2-, 4- oder -5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH(C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämie.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten R1, R2 unabhängig voneinander NR6R7, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-Phenyl, S-Phenyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-Phenyl, wobei der Phenyl-Substituent unsubstituiert oder bis zu zweifach substituiert ist mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl;

R6, R7 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂.

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Thienyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3- oder 5-Isoxazolyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2- oder 5-Benzimidazolyl, 2-Benzothiazolyl oder Indol-3-yl, Indol-5-yl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-((C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3, substituiert sein kann;

X, R₃ unabhängig voneinander NR₈R₉, Pyrrolodin, Piperidin, Morpholin (C₁-C₈)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, COO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(C₃-C₆)-Cycloalkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

R₈, R₉ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann und Ar bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-CH₂-O, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, NH-CO-Phenyl, (CH₂)_n-Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-2, substituiert sein kann; sowie derer physiologisch verträglichen Salze und physiologisch funktionellen Derivate zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Arteriosklerose.

7. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R₁, R₂ unabhängig voneinander NR₆R₇, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₆, R₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;

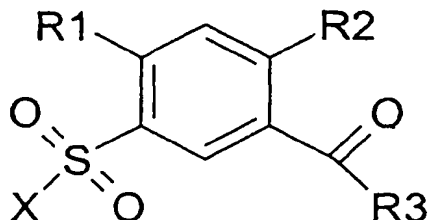
X, R₃ unabhängig voneinander NR₈R₉, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann;

R₈, R₉ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Arteriosklerose.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 5 bis 7 in Kombination mit einem oder mehreren Lipidsenkern zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Arteriosklerose.

9. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R₁, R₂ unabhängig voneinander NR₆R₇, Piperidin, Piperazin, Tetrahydropyridin, wobei die Ringe jeweils substituiert sein können mit Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (CO)-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₆, R₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂;

(CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl sein kann und Ar bis zu zweifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, NH₂, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-3 sein kann;

X, R₃ unabhängig voneinander NR₈R₉, Piperazin, (C₁-C₆)-Alkyl, (CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0-6 sein kann;

R₈, R₉ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Benzyl, SO₂-Benzyl-OCH₃, (CH₂)_n-Ar, wobei n = 0-6 sein kann und Ar gleich Phenyl oder Thienyl sein kann;

sowie derer physiologisch verträgliche Salze.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit einem oder mehreren Lipidsenkern zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Hyperlipidämie.